

04
16 D 5

JAPANESE PATENT OFFICE
PATENT GAZETTE

Published Application

39-19635

Published 11 Sept. 1964

(2 sheets)

Preparation of dl-3-formoxy-5-formamide-9,10,11-trialkoxo-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatriene

Application Number 36-36475 (1961)

Filed 12 October 1961

Inventor T. Nakamura

Shinagawa Works, Sankyo Ltd.

1-888 Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo

Applicant Sankyo Ltd

3-1-6 Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo

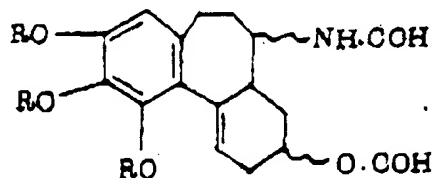
Representative M. Suzuki

Agent Patent attorney Y. Katada

Detailed description of the invention

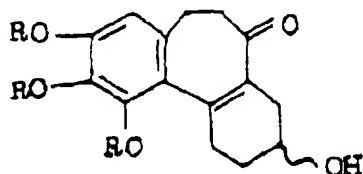
The present invention relates to a method of preparing a dl-3-formoxy-5-formamide-9,10,11-trialkoxo-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatriene useful as an intermediate for N-acetylcolchicinol which brings about increases in plant cell chromosomes and also has anticancer activity against breast cancer etc.

The present invention is a method of obtaining a dl-3-formoxy-5-formamide-9,10,11-trialkoxo-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatriene shown by the general formula



(R in the formula denotes a lower alkyl group)

by reacting a 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one shown by the general formula



(R in the formula is defined as before)

with formic acid and formamide or a substance producing formamide. What are meant by substances producing formamide as used in the present invention are substances such as urea, ammonium formate, acetamide or ammonia which react with formic acid to produce formamide and this reaction proceeds readily if they are heated with the 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one together with formic acid.

The target compounds can also be obtained by first reacting a 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one and formic acid separately from the formamide, or a substance producing formamide, e.g. ammonium formate, and afterwards adding the formamide or substance producing formamide.

Heating temperatures of around 180°C are ideal for this reaction but the reaction will also proceed satisfactorily at temperatures higher or lower than this.

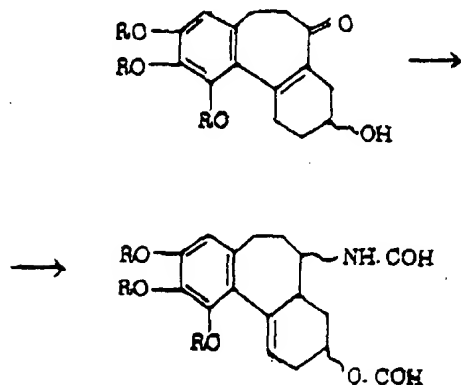
The substances obtained by this reaction, namely dl-3-formoxy-5-formamide-9,10,11-trialkoxyl-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrienes are novel compounds unknown in the literature and useful intermediates in the synthesis of colchicine.

By saponifying and oxidising the dl-3-formoxy-5-formamide-9,10,11-trialkoxyl-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatriene obtained in accordance with the present invention to form dl-3-keto-5-acetylamide-9,10,11-trialkoxyl-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatriene and then treating this with N-bromosuccinimide, N-acetylcolchinol can be formed. N-acetylcolchinol is known to be a substance with anticancer activity, as reported in the Journal of the National Cancer Institute, Vol. 13, p379 (1952) etc.

The 3-hydroxy-9,10,11-trialkoxyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one(s) used as starting materials in the present invention are novel compounds and substances obtained by condensing a pyrogallol-1-monoalkylether with ethyl-2-oxo-5-hydroxycyclohexane carboxylate to give 3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane; this is then acted on by an allylhalogenide to form 3-alkoxy-4-allyloxy-6-oxo-8-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane; and having heated and reacted this with a strong base, it is oxidised to form 1-formyl-3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane; this is reacted with malonic acid in the presence of an organic base and the resulting substance is reduced to give 2-carboxy-3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane-1-propionic acid; this is decarboxylated and the resulting 3-alkoxy-6-oxo-4,8-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrane-1-propionic acid is acted on by a dialkylsulphuric acid in the presence of an alkali to give 2-[2,3,4-trialkoxyl-6-(2-carboxyethyl)phenyl]-5-hydroxy-1-cyclohexenecarboxylic acid which then undergoes ring closure.

3-hydroxy-9,10,11-trimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one comprises acicular crystals of mp 84°C.

The reaction of the present invention is illustrated as chemical formulae below.



(wherein R has the same definition as before).

An example of the present invention is given below.

Example

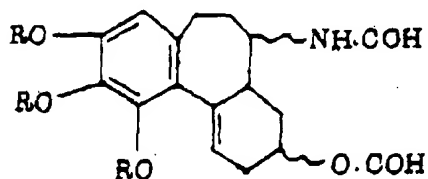
One gram of 3-hydroxy-9,10,11-trimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatrien-5-one was dissolved in a mixture of 10 cc formamide and 10 cc of formic acid (80%), heated for one hour in a stream of nitrogen gas at 130-160°C then for one hour at 160-180°C, whereupon a further 10 cc of 80% formic acid was added dropwise over a period of four hours holding the internal temperature at 180°C. After cooling, the flow of nitrogen gas was stopped and extraction with benzole was performed immediately. The resulting benzole extract was washed sequentially with water, 5% aqueous caustic soda, water, 5% hydrochloric acid and water and upon removing the solvent, 403 mg of a brown residue was obtained. The residue thus obtained was dissolved in benzole, adsorbed with 8g of alumina, washed with 160 cc of benzole and upon being eluted with 80 cc of a mixture of 0.5% alcohol-benzole, 147 mg of eluate was obtained. Upon recrystallising this eluate from ethyl acetate, 15 mg of acicular crystals of dl-3-formoxy-5-formamide-9,10,11-trimethoxy-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatriene was obtained. mp 161°C

IRλ KBr max. μ: 3.03, 5.78, 5.92, 6.03, 6.45

UVλ EtOH max. mμ (log ε): 218 (4.64), 249 (4.18)

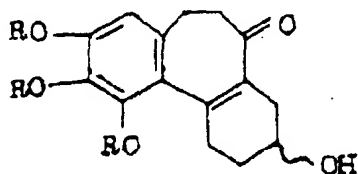
Claim

1. A method of preparing a dl-3-formoxy-5-formamide-9,10,11-trialkoxo-2,3,4,4a,6,7-hexahydro-5H-dibenzo[a,c]cycloheptatriene shown by the general formula



(R in the formula denotes a lower alkyl group)

characterised in that a compound shown by the general formula



(R in the formula is defined as before)

is reacted with formic acid and formamide or a substance producing formamide.

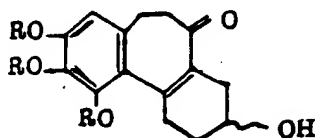
d1-3-ホルモキシ-5-ホルムアミド-9,10,
11-トリアルコキシ-2,3,4,4a,6,7-ヘ
キサヒドロ-5H-ジベンゾ〔a,c〕シクロヘプ
タトリエンの製法

特 願 昭 36-36475
出 願 日 昭 36.10.12
発 明 者 中村隆洋
東京都品川区西品川1の888 三共株式
会社品川工場内
出 願 人 三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3の1番地6
代 表 者 鈴木万平
代 理 人 弁理士 榎出庄治

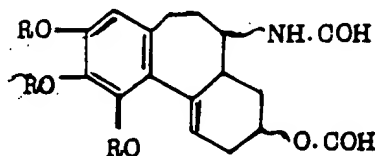
発明の詳細な説明

本発明は植物細胞染色体の増加をきたし、さらに乳癌
などに対し制癌作用を有するN-アセチルコルヒノール
の中間体として有用であるd1-3-ホルモキシ-5-
ホルムアミド-9,10,11-トリアルコキシ-2,
3,4,4a,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ジベンゾ
〔a,c〕シクロヘプタトリエンの製法に関するもので
ある。

本発明は一般式



(式中Rは低級アルキル基を示す。)で示される3-ヒ
ドロキシ-9,10,11-トリアルコキシ-1,2,
3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ジベンゾ〔a,
c〕シクロヘプタトリエン-5-オンと蟻酸およびホル
ムアミドまたはホルムアミドを生ずる物質と反応せしめ
て一般式



(式中Rは先に定義したものと同一意義を有する。)
で示されるd1-3-ホルモキシ-5-ホルムアミド-
9,10,11-トリアルコキシ-2,3,4,4a,
6,7-ヘキサヒドロ-5H-ジベンゾ〔a,c〕シク

ロヘプタトリエンを得る方法である。本発明に使用する
ホルムアミドを生じる物質とは、尿素、蟻酸アンモン、
アセトアミド、アンモニアなどの蟻酸と反応してホルム
アミドを生ずる物質が挙げられ、蟻酸とともに原料であ
る3-ヒドロキシ-9,10,11-トリアルコキシ-
1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ジベン
ゾ〔a,c〕シクロヘプタトリエン-5-オンと加熱す
れば容易に反応が進行する。

またホルムアミド、あるいはホルムアミドを生ずる物
質たとえば蟻酸アンモンなどは蟻酸と別々にすなわちま
ず3-ヒドロキシ-9,10,11-トリアルコキシ-
1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ジベン
ゾ〔a,c〕シクロヘプタトリエン-5-オンと蟻酸を
反応せしめ後ホルムアミド、あるいはホルムアミドを生
ずる物質たとえば蟻酸アンモンを加えても目的とする化
合物が得られる。

本反応に使用する加熱温度は180℃前後が好適であ
るが、それより高温または低温においても充分反応は進
行する。

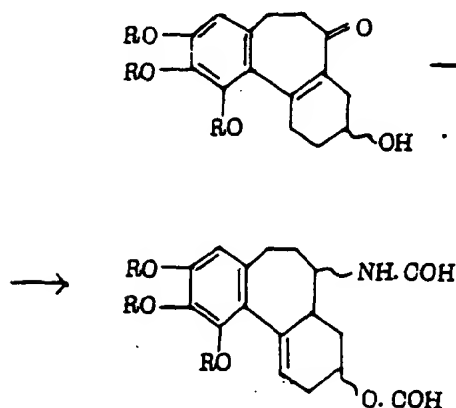
本反応により得られる物質、すなわちd1-3-ホル
モキシ-5-ホルムアミド-9,10,11-トリアル
コキシ-2,3,4,4a,6,7-ヘキサヒドロ-5
H-ジベンゾ〔a,c〕シクロヘプタトリエンは文献未
知の新規化合物でコルヒチン合成の有用な中間体である。

本発明により得られるd1-3-ホルモキシ-5-ホ
ルムアミド-9,10,11-トリアルコキシ-2,3,
4,4a,6,7-ヘキサヒドロ-5H-ジベンゾ〔a,
c〕シクロヘプタトリエンはこれを蟻化、酸化してd1-
3-ケート-5-アセチルアミド-9,10,11-ト
リアルコキシ-2,3,4,4a,6,7-ヘキサヒド
ロ-5H-ジベンゾ〔a,c〕シクロヘプタトリエン
となし、これをN-ブロムコハク酸イミドで処理するこ
とによりN-アセチルコルヒノールと為すことができる。
N-アセチルコルヒノールは制癌作用を有する物質であ
ることはジャーナルオブナショナルカンサーインステ
イテウト(Journal of the National Cancer Insti-
tute)13巻379頁(1952年)などにより知られてい
る。

本発明の出発原料として使用する3-ヒドロキシ-9,
10,11-トリアルコキシ-1,2,3,4,6,7-
ヘキサヒドロ-5H-ジベンゾ〔a,c〕シクロヘ
プタトリエン-5-オンは新規化合物であつてビロガロー
ル-1-モノアルキルエーテルとエチル-2-オキソ-
5-ヒドロキシシクロヘキサノールとをベ

ジヒマン縮合せしめ 3-アルコキシ-6-オキソ-4, 8-ジヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ〔b, d〕ピランを得、これにアリルハロゲニドを作用せしめ 3-アルコキシ-4-アリロキシ-6-オキソ-8-ヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ〔b, d〕ピランを生成せしめ、これを加熱した後強塩基と反応せしめ後酸化して 1-ホルミル-3-アルコキシ-6-オキソ-4, 8-ジヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ〔b, d〕ピランを生成せしめ、これを有機塩基の存在下でマロン酸と反応せしめ、かくして得られた物質を還元し 2-カルボキシ-3-アルコキシ-6-オキソ-4, 8-ジヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ〔b, d〕ピラン-1-プロピオン酸を得、これを脱炭酸し、得られた 3-アルコキシ-6-オキソ-4, 8-ジヒドロキシ-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ジベンゾ〔b, d〕ピラン-1-プロピオン酸にアルカリの存在下ジアルキル硫酸を作用させて 2-(2, 3, 4-トリアルコキシ-6-(2-カルボキシエチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-1-シクロヘキセンカルボン酸を得、次にこれを閉環させて得られる物質で 3-ヒドロキシ-9, 10, 11-トリメトキシ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5H-ジベンゾ〔a, c〕シクロヘプタトリエン-5-オンは、融点 84℃ の針状結晶である。

本発明の反応を化学式で示すと次のとおりである。



(式中 R は先に定義したものと同一意義を有する。)

以下本発明の実施例を示す。

例

3-ヒドロキシ-9, 10, 11-トリメトキシ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-5H-ジベンゾ

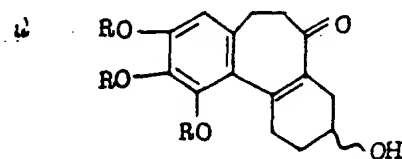
〔a, c〕シクロヘプタトリエン-5-オン 1g をホルムアミド 10cc および蟻酸 (80%) 10cc の混液に溶解し、窒素ガス気流中 130~160℃ で 1 時間次いで 160~180℃ で 1 時間加熱し、さらに 80% 蟻酸 10cc を内温を 180℃ に保ちながら 4 時間かけて滴下する。冷後窒素ガスの導入を止め、ただちにベンゾールで抽出し、得られたベンゾール抽出液を水、5% 苛性ソーダ水溶液、水、5% 塩酸および水で順次洗浄し、溶媒を留去すると褐色残留物 403 号を得る。このようにして得られた残留物をベンゾールに溶解して、アルミナ 8g に吸着せしめ、ベンゾール 160cc で洗浄し次に 0.5% アルコール-ベンゾール混液 80cc で溶出すると溶出物 147 号を得る。該溶出物を酢酸エチルエステルから再結晶すると針状結晶の d 1-3-ホルモキシ-5-ホルムアミド-9, 10, 11-トリメトキシ-2, 3, 4, 4a, 6, 7-ヘキサヒドロ-5H-ジベンゾ〔a, c〕シクロヘプタトリエン 15 号を得る。融点 161℃。

IR λ KBr μ : 3.03, 5.78, 5.92, 6.03, 6.45, μ max

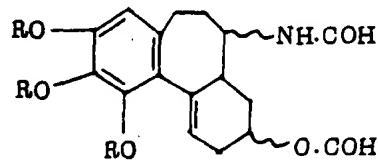
UV λ EtOH μ max (log ϵ): 218(4.64), 249(4.18)

特許請求の範囲

1 一般式



(式中 R は低級アルキル基を示す。) で示される化合物と蟻酸およびホルムアミドまたはホルムアミドを生ずる物質と反応せしめることを特徴とする一般式



(式中 R は先に定義したものと同一意義を有する。) で示される d 1-3-ホルモキシ-5-ホルムアミド-9, 10, 11-トリアルコキシ-2, 3, 4, 4a, 6, 7-ヘキサヒドロ-5H-ジベンゾ〔a, c〕シクロヘプタトリエンの製法。